

## PROYECTO DE PROSPECTO

### Exibral 125 – 250 - 500

### Divalproato Sódico

### Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### FÓRMULA

**Exibral 125:** cada Comprimido Recubierto contiene: Ácido Valproico (como Divalproato Sódico) 125 mg. Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado, Povidona, Povidona Reticulada, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearil Fumarato de Sodio, Celulosa Microcristalina, Opadry 03K19229 Clear (\*), Acryl-EZE 93A18597 White (\*\*), Polietilenglicol 6000.

**Exibral 250:** cada Comprimido Recubierto contiene: Ácido Valproico (como Divalproato Sódico). Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado, Povidona, Povidona Reticulada, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearil Fumarato de Sodio, Celulosa Microcristalina, Opadry 03K19229 Clear (\*), Acryl-EZE 93A18597 White (\*\*), Polietilenglicol 6000.

**Exibral 500:** cada Comprimido Recubierto contiene: Ácido Valproico (como Divalproato Sódico) 500 mg. Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado, Povidona, Povidona Reticulada, Carboximetilcelulosa Reticulada, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearil Fumarato de Sodio, Celulosa Microcristalina, Opadry 03K19229 Clear (\*), Acryl-EZE 93A18597 White (\*\*), Polietilenglicol 6000.

(\*) Opadry 03K19229 Clear está compuesto por: Hipromelosa, Triacetina, Talco.

(\*\*) Acryl-EZE 93A18597 White está compuesto por: Copolímero del Ácido Metacrílico, Talco, Dióxido de Titanio, Anhídrido Silícico Coloidal, Bicarbonato de Sodio, Laurilsulfato de Sodio.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

**Antiepiléptico.** Código ATC N03AG01

#### INDICACIONES

##### Epilepsia

- Generalizadas primarias: convulsivas, no convulsivas o ausencias y mioclónicas.
- Parciales: con sintomatología elemental (comprendidas las formas Bravais-Jacksonianas) o sintomatología compleja (formas psicosensoresiales, psicomotrices).
- Parciales secundariamente generalizadas.
- Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).

##### Manía

**Exibral** está indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Un episodio maníaco se caracteriza por un claro periodo de humor anormal

1

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF 2019-83986957-APN/DGA#ANMAT

IF 2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

Página 02 de 03

persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de manía incluyen logorrea, hiperactividad motora, necesidad reducida de sueño, vuelo de ideas, delirios de grandeza, pobreza de juicio, agresividad y posible hostilidad.

La eficacia del Divalproato de Sodio fue establecida en estudios de tres semanas de duración con pacientes que cumplieran con los criterios del DSM-III-R para el trastorno bipolar y que estaban internados por manía aguda.

La seguridad y eficacia del Divalproato de Sodio en el tratamiento prolongado de la manía, es decir, durante más de tres semanas, no han sido evaluadas sistemáticamente en estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que elijan **Exibral** para su empleo por períodos prolongados deberán evaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para el paciente en particular.

#### **Migraña**

Está indicado para la profilaxis de las cefaleas migrañosas. No existe evidencia que avale la utilidad del Divalproato de Sodio en el tratamiento del episodio agudo de la cefalea migrañosa.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

#### **Acción farmacológica**

El Valproato Sódico es un anticonvulsivante dotado de un amplio espectro de actividad antiepiléptica.

El Valproato produce principalmente sus efectos en el sistema nervioso central.

En estudios farmacológicos en animales de experimentación se ha demostrado que el Valproato Sódico posee propiedades anticonvulsivantes en diversos modelos de epilepsia experimental (crisis generalizadas y parciales).

También en humanos se ha demostrado la actividad antiepiléptica del Valproato sódico en diversos tipos de epilepsia.

Su mecanismo de acción principal estaría relacionado con un aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gamaaminobutírico (GABA).

En algunos estudios in vitro se ha demostrado que el Valproato Sódico estimula la reproducción del virus VIH-1; no obstante, este efecto es modesto, inconstantes, no está relacionado con la dosis ni se ha descrito en pacientes.

Existen datos limitados sobre la eficacia del Ácido Valproico en el tratamiento de los tics infantiles (menores de 15 años).

#### **Farmacocinética**

El Divalproato de Sodio se disocia a ion Valproato en el tracto gastrointestinal.

La biodisponibilidad del Valproato Sódico es de alrededor del 100% tras la administración oral o intravenosa.

El volumen de distribución se limita principalmente a la sangre y al intercambio rápido de líquido extracelular. La concentración de Ácido Valproico en el líquido cefalorraquídeo es similar a la concentración libre en el plasma. El Valproato Sódico difunde a través de la placenta. Cuando se administra a madres lactantes, el Valproato Sódico se excreta en la leche materna a concentraciones muy bajas (entre el 1 y el 10% de la concentración sérica total).

La concentración plasmática en estado de equilibrio se alcanza rápidamente (3 a 4 días) tras la administración oral.

El Valproato se une fuertemente a las proteínas plasmáticas; la unión a las proteínas es dosis-dependiente y saturable.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

2

IF-2019-83986957-APN/DGA#ANMAT  


Ética al servicio de la salud

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT  
Página 2 de 33

Aunque la molécula de Valproato puede ser dializada, sólo se excreta la forma libre (aproximadamente el 10%).

La principal vía de biotransformación del Valproato es la glucuronización (aproximadamente 40%) principalmente por las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT) UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.

A diferencia de los demás antiepilépticos, el Valproato Sódico no incrementa su propia degradación ni la de otros agentes como los estroprogestágenos. Esto es debido a la ausencia de efecto inductor enzimático que implique al citocromo P450.

La vida media es de 8 a 20 horas aproximadamente. Habitualmente es más corta en los niños.

El Valproato Sódico se excreta principalmente en la orina tras su metabolización a través de glucuronconjugación y beta-oxidación.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

##### **Toxicidad crónica**

En estudios de toxicidad crónica en ratas y perros se ha observado: atrofia testicular, degeneración de los vasos deferentes y espermatogénesis insuficiente, así como cambios pulmonares y prostáticos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

El Ácido Valproico ha demostrado ser teratogéno en ratones, ratas y conejos. Los estudios sobre el potencial mutagénico no han mostrado efecto alguno. En estudios de carcinogénesis en ratas y ratones se observó un incremento de la incidencia de fibrosarcoma subcutáneo en las ratas macho con dosis altas.

#### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

##### **Epilepsia**

Se debe ajustar la dosis diaria según la edad y el peso corporal; si bien también se debe tener en cuenta la amplia variabilidad individual de la sensibilidad a Valproato.

Debido a que no se ha establecido una correlación satisfactoria entre la dosis diaria, la concentración sérica y el efecto terapéutico, la dosis óptima debe determinarse en base a la respuesta clínica. Cuando no se consigue un control suficiente de las crisis o se sospecha la presencia de efectos adversos, además de la monitorización clínica puede considerarse la determinación de las concentraciones plasmáticas de Ácido Valproico. El rango de eficacia comunicado fluctúa habitualmente entre 50–125 mcg/ml (300-752 mcmol/l).

La posología media / día de Ácido Valproico es:

- Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg.
- Niños y adolescentes ( $\geq 12$  años) y adultos ( $\geq 18$  años): 20-30 mg/kg.
- Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años): 15-20 mg/kg.

Muy raramente son necesarias dosis superiores, en ese caso, se deben repartir en 3 tomas diarias y reforzar el control clínico del paciente.

Las dosis de mantenimiento proporcionalmente más altas en niños y adolescentes se deben a que en estos pacientes, los valores de *clearance* del Valproato son más altos.

En pacientes con insuficiencia renal debe tenerse en cuenta la elevación del Ácido Valproico libre en plasma y reducir la dosis adecuadamente.

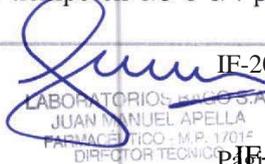
Para la instauración del tratamiento con **Exibral**:

**Pacientes sin otro tratamiento antiepiléptico:** el cálculo de la dosis total diaria deberá efectuarse en etapas sucesivas, incrementando la dosis inicial cada 4 a 7 días hasta alcanzar la posología óptima.

**Pacientes en tratamiento con otros antiepilépticos:** introducir progresivamente durante 2 a 8 semanas, disminuyendo al mismo tiempo en 1/3 ó 1/4 parte la dosis del antiepiléptico en

3

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

Página 3 de 20

uso, sobre todo fenobarbital o fenitoína (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Interacciones medicamentosas”).

Las modificaciones de las dosis se realizan cada 4 a 7 días.

**Conversión de la terapia con Ácido Valproico a la de Divalproato de Sodio:** en pacientes que hayan recibido previamente Ácido Valproico, el tratamiento con **Exibral** deberá iniciarse a la misma dosis diaria y régimen de administración. Una vez estabilizado el paciente con **Exibral** podrá elegirse un esquema de administración de dos o tres tomas al día en pacientes seleccionados.

#### **Uso en pediatría**

En niños menores de 11 años se considera más apropiada la administración de **Exibral Jarabe**.

#### **Episodios maníacos asociados a trastorno bipolar**

La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en tomas divididas. La dosis deberá incrementarse tan rápidamente como sea posible hasta alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el rango deseado de concentraciones plasmáticas.

En estudios clínicos controlados con placebo en manía aguda, se dosificó a los pacientes hasta alcanzar una respuesta clínica con una concentración plasmática mínima de entre 50 y 125 mcg/ml. Las concentraciones máximas generalmente se alcanzaron dentro de los 14 días.

La dosificación máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No existe ninguna evidencia disponible de estudios controlados que brinde una guía al médico tratante respecto del tratamiento más prolongado de un paciente que mejora de un episodio maníaco agudo durante la terapéutica con Divalproato de Sodio. Mientras que generalmente se concuerda que lo deseable es un tratamiento farmacológico que se extienda más allá de haber logrado una respuesta inicial tanto para el mantenimiento de dicha respuesta, como para la prevención de nuevos episodios, no existen datos obtenidos sistemáticamente que avalen los beneficios del Divalproato de Sodio con la prolongación del tratamiento.

A pesar de que no existen datos que se refieran específicamente al tratamiento prolongado de la manía con Divalproato de Sodio, la seguridad del tratamiento a largo plazo con Divalproato de Sodio está avalada por datos extraídos del análisis de los registros de aproximadamente 360 pacientes tratados por más de 3 meses.

#### **Migraña**

La dosis inicial recomendada es 250 mg dos veces al día. Algunos pacientes podrían beneficiarse con dosis de hasta 1 g/día. Los estudios clínicos no evidenciaron que mayores dosis produjeran mayor eficacia.

#### **Modo de administración**

Los comprimidos recubiertos de **Exibral** se administran por vía oral y deben ingerirse enteros, sin masticar, ni triturar con una cantidad suficiente de líquido en 1 ó 2 tomas diarias, preferentemente junto con las comidas.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Niñas y mujeres con capacidad de gestación**

Valproato se debe iniciar y supervisar por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, trastorno bipolar o migraña. Valproato no se debe utilizar en niñas, ni en mujeres con capacidad de gestación, a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados.

Valproato se prescribe y dispensa de acuerdo al Plan de Prevención de Embarazos (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

4

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.P. 17015  
DIRECTOR TÉCNICO

IE-2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IE-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

Valproato se debe prescribir preferiblemente como monoterapia y a la menor dosis efectiva. La dosis diaria debe ser dividida en al menos dos dosis individuales. En la medida de lo posible, se sugiere optar por alternativas de Valproato en formulaciones de liberación prolongada para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

#### CONTRAINDICACIONES

**Exibral** está contraindicado en las siguientes situaciones:

- hipersensibilidad a Valproato Sódico o a alguno de los excipientes de esta formulación.
- hepatitis aguda.
- hepatitis crónica.
- antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, especialmente la relacionada con fármacos.
- porfiria hepática.
- hepatopatía previa o actual y/o disfunción actual grave de hígado o páncreas.
- trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados.
- pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- pacientes con trastornos mitocondriales conocidos provocados por mutaciones en el gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG), p. ej., el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y en niños menores de 2 años de edad en los que se sospecha que padecen un trastorno relacionado con la POLG (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

#### Tratamiento de la epilepsia

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

#### Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas

- en el embarazo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Plan de Prevención de Embarazo

Valproato tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos a Valproato en el útero tienen un alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

**Exibral** está contraindicado en las siguiente situaciones:

##### Tratamiento de la epilepsia

- en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

##### Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas

- en el embarazo.
- en mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazo.

5

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

### **Condiciones del Plan de Prevención de Embarazo**

El médico prescriptor se debe asegurar de que:

- se evalúen las circunstancias individuales en cada caso, involucrar a la paciente en la discusión, garantizar su compromiso, discutir las alternativas terapéuticas y asegurar el entendimiento de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- en todas las pacientes se debe valorar la posibilidad de embarazo.
- la paciente ha entendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Valproato en el útero.
- la paciente entiende que necesita realizarse un test de embarazo **antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento**, si fuera necesario.
- la paciente recibe asesoramiento sobre anticoncepción.
- la paciente es capaz de cumplir con la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz (ver detalles a continuación), sin interrupción durante todo el tratamiento con Valproato.
- la paciente entiende la necesidad de una revisión regular (al menos anualmente) del tratamiento por un especialista con experiencia en el manejo de la epilepsia, del trastorno bipolar o de la migraña.
- la paciente entiende la necesidad de consultar con su médico, tan pronto como esté planeando un embarazo, para asegurar una discusión a tiempo y evaluar el cambio a otras posibles alternativas de tratamiento, antes de la concepción y antes de que se interrumpa el tratamiento anticonceptivo.
- la paciente entiende la necesidad de consultar de forma urgente con su médico en caso de embarazo.
- la paciente ha reconocido que entiende los riesgos y precauciones necesarias asociadas al uso de Valproato.

Estas condiciones también afectan a mujeres no activas sexualmente en la actualidad, a menos que el médico prescriptor considere que existen razones convincentes que indican que no hay riesgo de embarazo.

#### Niñas

Los médicos prescriptores se deben asegurar que los padres / cuidadores de las niñas entienden la necesidad de contactar con un especialista cuando la niña en tratamiento con Valproato tenga la menarca.

El médico prescriptor se debe asegurar que se les ha facilitado a los padres / cuidadores de las niñas que han tenido la menarca, información completa sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos a Valproato en el útero.

En las pacientes que tuvieron la menarca, el especialista prescriptor debe reevaluar la terapia con Valproato anualmente y considerar las posibles alternativas de tratamiento.

Si Valproato es el único tratamiento apropiado, se debe evaluar la necesidad de utilizar un método anticonceptivo eficaz y las demás condiciones del Plan de Prevención de Embarazo. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de llegar a la edad adulta.

#### Test de embarazo

**Se debe excluir el embarazo antes de empezar el tratamiento con Valproato.**

El tratamiento con Valproato no se debe iniciar en mujeres con capacidad de gestación sin un resultado negativo en el test de embarazo (test de embarazo en plasma), confirmado por un

6

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR

IF-2019-83986957-APN-DGA#ANMAT  
**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT  
Página 20 de 33

médico, para descartar el uso involuntario de Valproato durante el embarazo.

#### Anticoncepción

**Las mujeres con capacidad de gestación a las que se les prescriba Valproato deben usar métodos anticonceptivos efectivos, sin interrupción, durante toda la duración del tratamiento con Valproato.**

A estas pacientes se les debe proporcionar información completa sobre la prevención del embarazo y se les debe aconsejar sobre anticoncepción, si no están usando métodos anticonceptivos efectivos. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (preferiblemente una forma independiente del usuario, como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, que incluya un método de barrera.

Se deben evaluar las circunstancias individuales en cada caso, al elegir el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión, para garantizar su compromiso y el cumplimiento con las medidas elegidas. Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

#### Revisiones anuales del tratamiento por un especialista

El especialista debe revisar al menos una vez al año si Valproato es el tratamiento más apropiado para la paciente.

#### Planificación del embarazo

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar el tratamiento con Valproato y considerar las posibles alternativas de tratamiento. Se deben hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del Valproato sobre el feto para apoyar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para las indicaciones de tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas, si una mujer planea quedarse embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar y/o migraña y se debe interrumpir el tratamiento con Valproato y si fuera necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción, y antes de que se suspenda la anticoncepción.

#### En caso de embarazo

**Si una mujer en tratamiento con Valproato quedara embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para volver a evaluar el tratamiento con Valproato y considerar las opciones alternativas.**

**Las pacientes con un embarazo expuesto a Valproato y sus parejas deben ser derivados a un especialista con experiencia en Teratología para la evaluación y el asesoramiento del embarazo expuesto.**

El farmacéutico se debe asegurar de que:

se aconseja a las pacientes que no interrumpan el tratamiento con Valproato y que contacten inmediatamente con un especialista en caso de embarazo planificado o sospecha de embarazo.

#### **Pacientes en los que se sospecha o que presentan enfermedad mitocondrial**

El Valproato puede desencadenar o empeorar los signos clínicos de enfermedades mitocondriales subyacentes causadas por mutaciones del ADN mitocondrial, así como del gen nuclear que codifica la enzima mitocondrial polimerasa gamma (POLG). En particular, se han notificado con mayor frecuencia insuficiencia hepática aguda y muerte por causas hepáticas inducidas por Valproato en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados

7

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. TRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

Página 30 de 33

por mutaciones en el gen que codifica la enzima POLG, por ejemplo el síndrome de Alpers-Huttenlocher.

Se debe sospechar la existencia de trastornos relacionados con la enzima POLG en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que indiquen un trastorno relacionado con esta enzima, incluidos pero no limitados a estos, encefalopatía idiopática, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estatus epiléptico como cuadro clínico inicial, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensitivomotora axonal, miopatía, ataxia cerebelosa, oftalmoplejía o migraña complicada con aura occipital. Deben realizarse pruebas de detección de mutaciones de la enzima POLG de acuerdo con la práctica clínica actual para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos (ver "CONTRAINDICACIONES").

#### **Agravamiento de las convulsiones**

Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar con Valproato en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluyendo status epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones. En caso de agravamiento de las convulsiones, los pacientes deben ser advertidos de que consulten inmediatamente con su médico (ver "REACCIONES ADVERSAS").

#### **Disfunción hepática**

##### **Condiciones de aparición**

En casos poco frecuentes se ha comunicado insuficiencia hepática grave, en ocasiones con desenlace mortal. La experiencia con la epilepsia indica que los pacientes con riesgo máximo, especialmente en casos de politerapia anticonvulsivante, son lactantes y niños menores de 3 años de edad con trastornos convulsivos graves, sobre todo aquéllos con lesión cerebral, retraso mental y/o patología metabólica o degenerativa congénita. A partir de los 3 años de edad, la incidencia de aparición se reduce significativamente y declina progresivamente con la edad. En la mayoría de los casos, este tipo de insuficiencia hepática aparece en el curso de los 6 primeros meses de tratamiento, con una frecuencia máxima entre la segunda y duodécima semana.

##### **Síntomas**

Los síntomas clínicos son esenciales para establecer el diagnóstico precoz. En particular deben ser tomados en consideración los procesos siguientes, que pueden preceder a la ictericia, sobre todo en pacientes de riesgo:

- Síntomas inespecíficos, habitualmente de inicio súbito, como astenia, anorexia, letargia y somnolencia que, en ocasiones, se asocian a vómitos repetidos y dolor abdominal.
- En pacientes con epilepsia, recidiva de convulsiones.

Los pacientes (o sus familiares en caso de niños) deben ser informados de la necesidad de notificar inmediatamente al médico cualquiera de estos signos que experimentasen. Deben realizarse de inmediato exámenes, incluyendo la exploración clínica y la evaluación analítica de la función hepática.

##### **Detección**

La función hepática debe ser evaluada previo al inicio del tratamiento, monitorizándola periódicamente durante los 6 primeros meses del mismo, especialmente en pacientes de riesgo. Entre los exámenes habituales los más significativos son las pruebas que reflejan la síntesis de las proteínas, especialmente el tiempo de protrombina. El tiempo de protrombina anormalmente bajo, expresado según el porcentaje del valor estándar (valor normal: 80-120%), asociado a otras anomalías (reducción significativa del fibrinógeno y de los factores de coagulación; incremento del nivel de bilirrubina y elevación de las transaminasas) exige la suspensión del tratamiento. A modo de precaución y en caso de que sean administrados concomitantemente, los salicilatos deben ser suspendidos, dado que utilizan la misma vía

8

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

Juan Manuel Apella  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR GENERAL

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

metabólica.

### **Pancreatitis**

En muy raras ocasiones se han comunicado casos de pancreatitis grave cuyo desenlace puede ser mortal. Este riesgo afecta especialmente a los niños pequeños, disminuyendo a medida que aumenta la edad. Serían también factores de riesgo las crisis graves, el deterioro neurológico y el tratamiento anticonvulsivante. Los pacientes que presenten dolor abdominal agudo deben ser rápidamente evaluados clínicamente y efectuar un dosaje de amilasa en sangre. Ante el diagnóstico de pancreatitis debe suspenderse la administración de **Exibral**. La insuficiencia hepática con pancreatitis aumenta el riesgo de desenlace mortal.

### **Pruebas de la función hepática**

Al igual que con la mayoría de fármacos antiepilépticos, puede detectarse un incremento leve de las enzimas hepáticas, sobre todo al comienzo del tratamiento; se trata de un fenómeno transitorio y aislado que no se acompaña de ningún signo clínico. En estos pacientes se recomienda la realización de determinaciones biológicas más extensas (incluido tiempo de protrombina); cuando proceda puede considerarse un ajuste de la dosis y las pruebas deben repetirse siempre que sea necesario.

### **Pacientes pediátricos**

Cuando se prescriba Valproato se recomienda administrarlo en monoterapia en niños menores de 3 años; sin embargo, debe evaluarse el beneficio potencial de Valproato frente al riesgo de insuficiencia hepática o pancreatitis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos en niños menores de 3 años a causa del riesgo de toxicidad hepática.

En niños menores de 11 años se considera más apropiada la administración de **Exibral Jarabe**.

La seguridad y eficacia del Divalproato de Sodio para el tratamiento de la manía aguda no han sido estudiadas en individuos menores de 18 años.

La seguridad y eficacia del Divalproato de Sodio para la profilaxis de la migraña no han sido estudiadas en individuos menores de 16 años.

### **Pacientes geriátricos**

No se dispone de suficiente información como para avalar la seguridad y eficacia del Divalproato de Sodio en las profilaxis de la migraña en pacientes de más de 65 años.

Un estudio en pacientes geriátricos con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga y suspensión del tratamiento debido a somnolencia. En estos pacientes se deberá reducir la dosis inicial y considerar reducciones en la dosificación o suspensión del tratamiento en pacientes con excesiva somnolencia.

### **Pruebas hematológicas**

Se recomienda la realización de pruebas hematológicas (hemograma completo, incluyendo recuento de plaquetas, tiempo de sangría y pruebas de coagulación) antes del inicio del tratamiento o antes de una intervención quirúrgica y en casos de hematomas o hemorragias de aparición espontánea (ver "REACCIONES ADVERSAS").

### **Insuficiencia renal**

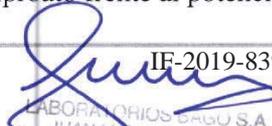
En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosificación. Dado que la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser equívoca, la dosis debe ajustarse de acuerdo a la evaluación clínica.

### **Pacientes con *lupus* eritematoso sistémico**

Aunque durante la administración de Valproato sólo en casos excepcionales se han detectado trastornos inmunitarios, en pacientes con *lupus* eritematoso sistémico debe evaluarse el beneficio potencial del tratamiento con Valproato frente al potencial riesgo.

9

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APEÑA  
FARMACEUTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2020-113998023-APN-DERM#ANMAT

### **Trastornos del ciclo de la urea**

Cuando se sospeche una deficiencia enzimática del ciclo de la urea deberán realizarse exámenes metabólicos antes de iniciar el tratamiento con Valproato por el riesgo de hiperamonemia con el uso de Valproato (ver "CONTRAINDICACIONES").

### **Aumento de peso**

Los pacientes deberán ser advertidos de la posibilidad de aumentar de peso al inicio del tratamiento, por lo tanto, deberán adoptarse medidas apropiadas para minimizar este riesgo (ver "REACCIONES ADVERSAS").

### **Déficit de carnitina palmitoiltransferasa tipo II**

Los pacientes con déficit subyacente de carnitina palmitoiltransferasa tipo II deben ser advertidos del mayor riesgo de presentar rabiomiólisis cuando se administre Valproato.

### **Alcohol**

Durante el tratamiento los pacientes no deben ingerir alcohol.

### **Ideación y comportamiento suicida**

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con fármacos antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de sufrir ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento de riesgo para el Ácido Valproico.

Por lo tanto, debe vigilarse en los pacientes la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe valorar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los pacientes, acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

### **Carbapenems**

No se recomienda el uso simultáneo de Valproato y antibióticos del grupo de los carbapenems como ertapenem, imipenem, meropenem (ver "Interacciones medicamentosas").

### **Interacciones medicamentosas**

#### **Neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas**

**Exibral** puede potenciar el efecto de otros psicotrópicos, como neurolépticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos y benzodiazepinas; se recomienda vigilancia clínica y ajustar la dosificación siempre que corresponda.

#### **Litio**

Valproato no tiene efecto sobre los niveles séricos de litio.

#### **Fenobarbital**

Valproato incrementa las concentraciones plasmáticas de fenobarbital (a través de la inhibición del catabolismo hepático), con posible aparición de sedación grave; sobre todo en niños, se recomienda realizar control clínico durante los 15 primeros días del tratamiento combinado, reducir inmediatamente la dosis de fenobarbital si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de fenobarbital cuando corresponda.

#### **Primidona**

Valproato aumenta las concentraciones plasmáticas de primidona intensificando sus efectos adversos (como sedación); estos síntomas desaparecen en el tratamiento a largo plazo. Se recomienda control clínico, sobre todo al comienzo del tratamiento combinado, reducir inmediatamente la dosis de primidona si apareciera sedación, y determinar las concentraciones plasmáticas de primidona cuando corresponda.

#### **Fenitoína**

Valproato reduce la concentración plasmática total de fenitoína. Por otra parte, incrementa la

10

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2020-13998023-APN-DER#ANMAT

forma libre de fenitoína con posibles síntomas de sobredosificación (el Ácido Valproico desplaza a la fenitoína de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas y reduce su catabolismo hepático). Por lo tanto, se recomienda vigilancia clínica y, al determinar las concentraciones plasmáticas de fenitoína, evaluar la forma libre.

#### **Carbamazepina**

La coadministración de Valproato y carbamazepina causa toxicidad clínica. Valproato puede incrementar los niveles de carbamazepina hasta un nivel tóxico a pesar de que el nivel sérico de carbamazepina se mantenga dentro del rango terapéutico. Se recomienda vigilancia clínica sobre todo al comienzo del tratamiento y ajustar la dosificación cuando corresponda.

#### **Lamotrigina**

Valproato reduce el metabolismo de lamotrigina e incrementa su vida media casi dos veces. Esta interacción puede dar lugar a un incremento de la toxicidad de lamotrigina, en particular rash cutáneo grave. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica y ajustar la dosis (reducir la dosis de lamotrigina) cuando corresponda.

#### **Zidovudina**

Valproato puede incrementar la concentración plasmática de zidovudina dando lugar a un aumento de la toxicidad de este fármaco.

#### **Nimodipina**

En pacientes tratados concomitantemente con Valproato y nimodipina, la exposición a nimodipina puede incrementarse un 50%. Por lo tanto, la dosis de nimodipina se debe disminuir en caso de hipotensión.

#### **Etosuximida**

Valproato incrementa la concentración de etosuximida en plasma. Si se combinan ambos medicamentos se recomienda un control de los niveles plasmáticos de etosuximida.

#### **Felbamato**

Valproato puede disminuir hasta un 16% el aclaramiento medio de felbamato.

#### **Olanzapina**

Valproato puede disminuir las concentraciones plasmáticas de olanzapina.

#### **Rufinamida**

Valproato puede dar lugar a un incremento en los niveles plasmáticos de rufinamida. Este incremento es dependiente de la concentración de Valproato. Debe tenerse precaución particularmente en niños ya que este efecto es mayor en esta población.

#### **Propofol**

Valproato puede incrementar los niveles en sangre de propofol. Cuando se administra conjuntamente con Valproato, debe considerarse una reducción de la dosis de propofol. También se ven afectados el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas de otras sustancias como la codeína.

#### **Efectos de otros fármacos sobre Valproato**

##### **Antiepilépticos**

Los antiepilépticos con efecto inductor enzimático (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) reducen las concentraciones séricas de Valproato reduciendo su efecto. El uso concomitante con medicamentos inductores incrementa el riesgo de toxicidad hepática e hiperamonemia. En caso de tratamiento combinado las dosis deben ajustarse en función de la respuesta clínica y de los niveles plasmáticos obtenidos.

Los niveles de metabolitos de Ácido Valproico pueden verse incrementados en caso de uso concomitante con fenitoína o fenobarbital. Por lo tanto los pacientes tratados con estos dos medicamentos deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posible aparición de signos y síntomas de hiperamonemia.

11

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR GENERAL

IF-2019-83986957-APN/DGA#ANMAT

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

La combinación de felbamato y Valproato disminuye el aclaramiento de éste último en 22% a 50% y, consecuentemente, incrementa las concentraciones plasmáticas de Valproato. Por ello deben monitorizarse los niveles de Valproato cuando ambos fármacos se administren concomitantemente.

#### ***Mefloquina***

Mefloquina incrementa el metabolismo del Valproato y posee un efecto convulsivo; por lo tanto, la administración concomitante puede producir convulsiones.

#### **Anticoagulantes dicumarínicos (como warfarina y acenocumarol)**

En caso de uso concomitante de anticoagulantes dicumarínicos (como warfarina y acenocumarol) se debe realizar una estrecha monitorización del tiempo de protombina.

#### ***Agentes de unión fuerte a proteínas***

En caso de uso concomitante de Valproato con agentes de fuerte unión a proteínas (aspirina), se pueden incrementar los niveles séricos de Valproato libre.

El uso concomitante de Valproato y anticoagulantes (warfarina) o ácido acetilsalicílico puede incrementar el riesgo de hemorragia. El ácido acetilsalicílico reduce además la unión a proteínas plasmáticas de Valproato pudiendo aumentar las concentraciones séricas libres de del mismo. Por lo tanto, es recomendable una vigilancia regular de la coagulación sanguínea. Valproato y ácido acetilsalicílico no deben administrarse conjuntamente en casos de fiebre y dolor, principalmente en bebés y niños.

#### ***Cimetidina, fluoxetina o eritromicina***

El uso concomitante con cimetidina, fluoxetina o eritromicina puede incrementar las concentraciones séricas de Valproato (como consecuencia de la reducción del metabolismo hepático).

#### ***Carbapenems***

La administración de Valproato junto con antibióticos del grupo de los carbapenems, disminuye los niveles plasmáticos de Valproato hasta un 60% en aproximadamente dos días. Debido al rápido comienzo y el grado de disminución, la administración conjunta de carbapenems a pacientes estabilizados con Valproato no es aconsejable y debe evitarse.

#### ***Rifampicina***

Puede disminuir los niveles en sangre de Valproato dando lugar a una falta de efecto terapéutico. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste en la dosis de Valproato cuando se administre conjuntamente con rifampicina.

#### ***Inhibidores de la proteasa***

Los inhibidores de la proteasa como lopinavir y ritonavir disminuyen los niveles plasmáticos de Valproato cuando se administran concomitantemente.

#### ***Colestiramina***

Colestiramina puede llevar a una disminución de los niveles plasmáticos de Valproato cuando se administran concomitantemente.

#### ***Productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales***

Los estrógenos son inductores de la enzima UDP-glucuronosil transferasa (UGT) isomorfos implicados en la glucuronización del Valproato y pueden incrementar el aclaramiento del mismo, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de Valproato y a una potencial disminución de la eficacia del mismo. Se debe considerar la monitorización de los niveles de Valproato cuando se administren concomitantemente.

Sin embargo, Valproato carece de efecto inductor enzimático; en consecuencia, no reduce la eficacia de agentes que contienen estrógenos o progesterona en mujeres que toman anticonceptivos hormonales.

#### **Otras interacciones**

12

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICO - M.D.  
DIRECTOR TÉCNICO

IF 2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF 2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

La administración concomitante de Valproato y topiramato o acetazolamida se ha asociado con encefalopatía y/o hiperamonemia. En pacientes tratados con estos dos fármacos, deben monitorizarse cuidadosamente los signos y síntomas de encefalopatía hiperamonémica.

#### **Quetiapina**

La administración conjunta de Valproato y quetiapina puede incrementar el riesgo de neutropenia / leucopenia.

En diabéticos con sospecha de cetoacidosis debe tenerse en cuenta la posibilidad de obtener resultados falso-positivos en la prueba de excreción de cuerpos cetónicos ya que Valproato es metabolizado parcialmente a cuerpos cetónicos.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

Valproato está contraindicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas durante el embarazo.

Valproato está contraindicado como tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no haya una alternativa adecuada para tratar la epilepsia.

Valproato está contraindicado para su uso en mujeres con capacidad de gestación a menos que se cumplan las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos.

##### **Teratogenicidad y efectos sobre el desarrollo mental**

###### *Riesgo de exposición a Valproato durante el embarazo*

Tanto la monoterapia con Valproato como la politerapia con Valproato, están asociadas a un desenlace anormal del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que incluya Valproato está asociada con un riesgo mayor de malformaciones congénitas que la monoterapia con Valproato.

###### *Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo*

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo.

###### *Malformaciones congénitas*

Los datos derivados de dos metaanálisis muestran que del 8% al 13% de los hijos de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con Valproato durante el embarazo sufren malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo más elevado de sufrir malformaciones graves respecto a la población general, para la cual el riesgo es de aproximadamente el 2-3 %. Los datos disponibles indican que el riesgo es dosis-dependiente. El riesgo es mayor con dosis elevadas (más de 1g al día) y los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo.

Los tipos de malformaciones más frecuentes son los defectos del tubo neural, dismorfias faciales, fisuras del labio y paladar, craneosinostosis, defectos cardíacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida la aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que afectan a varios sistemas.

La suplementación con ácido fólico antes del embarazo puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural, el cual puede ocurrir en cualquier embarazo, pero no previene las malformaciones congénitas asociadas al uso de Valproato durante el embarazo.

###### *Trastornos del desarrollo neurocognitivo*

La exposición a Valproato en el útero puede conllevar efectos adversos en el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo es dosis-dependiente, pero los datos disponibles no permiten establecer una dosis umbral por debajo de la cual no existan riesgos. El período gestacional de mayor riesgo para estos efectos es incierto y no se puede excluir la posibilidad de riesgo en cualquier etapa del embarazo.

13

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
MADINA M. HRYCIUK  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MIGUEL APELLA  
FARMACEUTICO  
DIRECTOR GENERAL

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF 2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

IF 2020-13998023-APN-DER#ANMAT

Página 13 de 20

Estudios en niños en edad preescolar con antecedentes de exposición a Valproato en el útero muestran que hasta el 30 - 40 % de los niños experimenta retrasos en las etapas iniciales del desarrollo, como por ejemplo hablar y caminar más tarde, capacidades intelectuales disminuidas, aptitudes lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

El coeficiente intelectual (CI) medido en niños en edad escolar (6 años de edad) con antecedentes de exposición a Valproato en el útero fue un promedio de 7-10 puntos menor que el de niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no se puede excluir la influencia de otros factores, existe evidencia en los niños expuestos a Valproato de que el riesgo de padecer deficiencias intelectuales es independiente del CI de la madre.

Los datos son limitados en cuanto a otras posibles consecuencias a largo plazo. Estos niños presentan también un mayor riesgo de padecer trastornos del espectro autista (aproximadamente tres veces más) y autismo infantil (aproximadamente cinco veces más) que la población general de estudio y podrían presentar una mayor tendencia a desarrollar síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), aunque los datos sobre esto último son más limitados.

#### ***Niñas y mujeres con capacidad de gestación***

##### ***Si una mujer planea un embarazo***

Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe reevaluar el tratamiento con Valproato y considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción (ver “plan de prevención de embarazo”).

Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoramiento adicional sobre los riesgos del Valproato sobre el feto para ayudar a su toma de decisiones informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación de tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y profilaxis de las cefaleas migrañosas si una mujer planea quedar embarazada, se debe consultar a un especialista con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar o migraña y se debe interrumpir el tratamiento con Valproato y, si fuera necesario, cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción.

##### ***Mujeres embarazadas***

Valproato como tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar y el tratamiento profiláctico de las cefaleas migrañosas está contraindicado para su uso durante el embarazo.

Valproato como tratamiento para la epilepsia está contraindicado en el embarazo, a menos que no exista otro tratamiento alternativo adecuado.

Si una mujer en tratamiento con Valproato queda embarazada, debe ser referida inmediatamente a un especialista para considerar otras posibles alternativas terapéuticas. Durante el embarazo, las convulsiones clónicas tónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el feto.

Si a pesar de los riesgos conocidos del Valproato en el embarazo y después de una cuidadosa consideración del tratamiento alternativo, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir Valproato para la epilepsia, se recomienda:

Utilizar la mínima dosis efectiva y dividir la dosis diaria de Valproato en varias dosis menores para tomar a lo largo del día. En la medida de lo posible, se sugiere optar por alternativas de Valproato en formulaciones de liberación prolongada para evitar picos altos de concentraciones plasmáticas.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACEÚTICA  
Ma. 11.832

14  
IF-2019-83986957-APN-DGA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACIA  
D.E. 2020/13998023-APN-DERM#ANMAT

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

**Todas los pacientes con un embarazo expuesto a Valproato y sus parejas deben ser referidos a un especialista con experiencia en teratología para la evaluación y el asesoramiento con respecto al embarazo expuesto. Debe realizarse un control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.**

La administración de suplementos de folato antes del embarazo puede disminuir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos. Sin embargo, la evidencia disponible no sugiere que prevenga los defectos de nacimiento o malformaciones debido a la exposición a Valproato.

*Productos que contienen estrógenos*

Los productos que contienen estrógenos, incluidos los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos, pueden incrementar el aclaramiento de Valproato, lo que puede dar lugar a una disminución de la concentración sérica de Valproato y a una potencial disminución de su eficacia (ver "Interacciones medicamentosas"). Se debe controlar la respuesta clínica (control de las convulsiones o control del estado de ánimo) cuando se inicie o se discontinue el tratamiento con productos que contienen estrógenos.

*Riesgo en el neonato*

Se han notificado casos muy raros de síndrome hemorrágico en neonatos de madres que han tomado Valproato durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o disminución de otros factores de la coagulación. También se ha notificado afibrinogenemia, que puede ser mortal. Sin embargo, este síndrome se debe distinguir del descenso de los factores dependientes de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por lo tanto, en neonatos, se deben analizar el recuento de plaquetas, el nivel de fibrinógeno en plasma, las pruebas de coagulación y los factores de coagulación.

Se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos de madres que han tomado Valproato durante el tercer trimestre del embarazo.

Se han notificado casos de hipotiroidismo en neonatos de madres que han tomado Valproato durante el embarazo.

Puede aparecer un síndrome de discontinuación (como agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos de la alimentación) en neonatos cuyas madres han tomado Valproato durante el último trimestre del embarazo.

**Lactancia**

Valproato se excreta en la leche materna en una concentración entre el 1 % y el 10 % de los niveles en suero materno. Se han observado trastornos hematológicos en neonatos lactantes / lactantes cuyas madres han estado en tratamiento (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir / abstenerse del tratamiento con Exibral teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento para la mujer.

**Fertilidad**

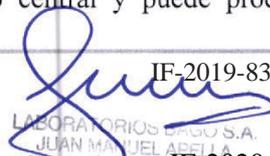
Se ha notificado amenorrea, ovarios poliquísticos e incremento de los niveles de testosterona en mujeres que utilizan Valproato (ver "REACCIONES ADVERSAS"). La administración de Valproato también puede disminuir la fertilidad en hombres (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Los casos notificados indican que los trastornos de la fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

**Exibral** actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia mareos,

15

LABORATORIOS BAGO S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGO S.A.  
JUAN MARCELO ARRIETA  
FARMACÉUTICO  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2019-83986957-APN/DGA#ANMAT

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

#### REACCIONES ADVERSAS

**Riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia”)**

Valproato tiene efectos teratogénicos que pueden causar malformaciones congénitas y también puede ocasionar trastornos graves del desarrollo neurocognitivo en los hijos expuestos durante el embarazo.

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas son las molestias gastrointestinales (dolor, náuseas y diarrea) que suelen ocurrir al comienzo del tratamiento aunque normalmente desaparecen a los pocos días de discontinuarlo. Puede tener lugar un incremento de peso, motivo por el cual este deberá ser estrechamente controlado. El incremento de peso puede ser un factor de riesgo en el síndrome del ovario poliquístico. Se han observado casos graves (e incluso fatales) de daño hepático, particularmente en niños tratados con dosis altas o en combinación con otros antiepilépticos.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia (Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y Muy raras ( $\leq 1/10000$ ), No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas, por orden decreciente de gravedad:

#### Trastornos congénitos, familiares y genéticos

**Frecuencia no conocida:** trastornos del espectro autista, malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Fertilidad, embarazo y lactancia”).

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

**Frecuentes:** anemia, trombocitopenia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

**Poco frecuentes:** pancitopenia, leucopenia.

**Raras:** insuficiencia de la médula ósea incluyendo aplasia pura de células rojas, agranulocitosis, anemia macrocítica, macrocitosis.

#### Exámenes complementarios

**Raras:** disminución de los factores de coagulación (al menos uno), pruebas de coagulación anómalas (como tiempo de protrombina prolongado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, tiempo de trombina prolongado, RIN prolongado) (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”), déficit de biotina / déficit de biotinidasa.

**Frecuencia no conocida:** debido a que Valproato se excreta principalmente a través del riñón, parcialmente en forma de cuerpos cetónicos, la prueba de eliminación de cuerpos cetónicos puede dar falsos positivos en pacientes diabéticos.

#### Trastornos del sistema nervioso

**Muy frecuentes:** temblor.

**Frecuentes:** trastornos extrapiramidales, estupor\*, somnolencia, convulsiones\*, falla de la memoria, cefalea, nistagmo, mareo (tras la inyección intravenosa, puede aparecer mareo al cabo de unos minutos que, por lo general, se resuelve espontáneamente en pocos minutos).

**Poco frecuentes:** coma\*, encefalopatía\*, letargo\*, parkinsonismo reversible, ataxia, parestesia, agravamiento de las convulsiones (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

**Raras:** demencia reversible asociada a atrofia cerebral reversible, trastorno cognitivo y

16

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACEUTICA  
Ma. 11.832

IF-2019-83986957-APN/DGA#ANMAT  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MARCELO  
FARMACIA BAGÓ S.A.  
DIRECTOR TÉCNICO

**Bagó**  
Ética al servicio de la salud

Página 20 de 20  
Página 2020-13998023-APN-DERM#ANMAT



\* al tratarse de un factor de riesgo para el síndrome del ovario poliquístico debe ser monitorizado cuidadosamente.

**Raras:** obesidad, hiperamonemia\* (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

\* Casos de hiperamonemia aislada y moderada, que no se acompañan de alteraciones en las pruebas de función hepática, y que no deben ser motivo para suspender el tratamiento. Asimismo, se ha notificado hiperamonemia asociada a síntomas neurológicos. En estos casos, debe considerarse la realización de exámenes adicionales (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

**Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):**

**Raras:** síndrome mielodisplásico.

**Trastornos vasculares**

**Frecuentes:** hemorragia (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-Fertilidad, embarazo y lactancia”).

**Poco frecuentes:** vasculitis.

**Trastornos generales:**

**Poco frecuentes:** hipotermia, edema periférico no grave.

**Trastornos hepatobiliares**

**Frecuentes:** lesión hepática (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:**

**Frecuentes:** dismenorrea.

**Poco frecuente:** amenorrea.

**Raras:** infertilidad masculina, ovario poliquístico.

**Trastornos psiquiátricos**

**Frecuentes:** estado de confusión, alucinaciones, agresividad\*, agitación\*, trastornos de la atención\*.

**Raras:** comportamiento anormal\*, hiperactividad psicomotora\*, trastornos del aprendizaje\*.

\*Estas reacciones adversas han sido principalmente observadas en la población pediátrica.

**Comunicación de efectos adversos**

Se debe advertir al paciente que si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, debe consultar inmediatamente al médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Los efectos adversos se pueden comunicar a Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica a través del correo electrónico [farmacovigilancia@bago.com.ar](mailto:farmacovigilancia@bago.com.ar) o del teléfono 011-4344-2216 o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o a la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>. Mediante la comunicación de efectos adversos el paciente puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Entre los signos clínicos de intoxicación destacan confusión, sedación o incluso, coma con hipotonía muscular, miastenia e hipo o arreflexia. En algunos casos también se ha observado hipotensión, miosis, alteraciones cardiovasculares y respiratorias, colapso circulatorio / shock, acidosis metabólica, hipocalcemia e hipernatremia. Se han descrito fallecimientos tras una sobredosis masiva; no obstante, en general el desenlace es favorable.

En adultos y niños, los altos niveles plasmáticos provocan reacciones neurológicas anormales y cambios de comportamiento. No obstante, los síntomas pueden ser variables y se han descrito convulsiones en presencia de niveles plasmáticos muy elevados. Se han comunicado casos de hipertensión intracraneal asociada a edema cerebral.

18

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR GENERAL

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2019-83986957-APN/DGA#ANMAT

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT

La presencia de sodio en las presentaciones con Valproato puede dar lugar a hipernatremia cuando existe una sobredosis.

No se conoce un antídoto específico. El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y se debe monitorizar la función cardiorrespiratoria. En caso de intoxicación oral se realizará lavado gástrico que, puede ser útil hasta 10 a 12 horas tras la ingesta, y se administrará carbón activado, preferentemente antes de los 30 minutos después de la ingesta. En este caso, es necesario un control médico intensivo.

En algunos casos aislados se ha utilizado con éxito la naloxona. Puede ser útil la diuresis forzada o la hemodiálisis. La diálisis peritoneal es poco eficaz.

En caso de sobredosis masiva, hemodiálisis y hemoperfusión han sido utilizadas con éxito.

No hay una experiencia suficiente sobre la eficacia de la perfusión de carbón activado hematogénico o sobre el remplazo completo de plasma o transfusión sanguínea. Por esta razón, particularmente en niños, se recomienda el tratamiento hospitalario intensivo, sin técnicas especiales de desintoxicación, pero con control de la concentración plasmática.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

#### PRESENTACIONES

**Exibral 125, 250 y 500:** Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.**

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **EXIBRAL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado Nro. 43.748.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Dispo Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

  
LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APELLA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTOR GENERAL

19

IF 2019-83986957-APN-DGA#ANMAT

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF 2020-3998023-APN-DERM#ANMAT

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

20

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
NADINA M. HRYCIUK  
FARMACÉUTICA  
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.  
JUAN MANUEL APPELLA  
FARMACÉUTICO

IF-2019-83986957-APN/DGA#ANMAT

**Bagó**

Ética al servicio de la salud

IF-2020-13998023-APN-DERM#ANMAT